

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年3月8日 (2018.3.8)

【公表番号】特表2017-506640(P2017-506640A)

【公表日】平成29年3月9日 (2017.3.9)

【年通号数】公開・登録公報2017-010

【出願番号】特願2016-551824(P2016-551824)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/585 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/585

C 0 7 K 16/28 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月24日 (2018.1.24)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

安定したまたは開裂不可能なリンカーによって薬剤に結合される標的化部分を含む、細胞外標的化薬物共役体 ( E D C ) であって、前記標的化部分が、 C D 3 8 に結合し、前記薬剤が、 N a , K - A T P a s e に結合するか、またはその活性を修飾する、細胞外標的化薬物共役体 ( E D C ) 。

【請求項 2】

前記標的化部分が、 S U N 4 B 7、H B 7、O K T 1 0、I B 4、A T 1、S A R 6 5 0 9 8 4、3 8 S B 1 9、ダラツムマブ、M O R 2 0 2 抗体、及び任意のそれらの結合断片から成る群から選択される C D 3 8 エピトープに結合する、抗体標的化部分を含む、請求項 1 に記載の E D C 。

【請求項 3】

前記標的化部分が、 S U N 4 B 7 抗体もしくはその結合断片、または S U N B 4 7 と同

じもしくは実質的に同様のCD38エピトープに結合する抗体もしくはその結合断片である、請求項1に記載のEDC。

【請求項4】

前記標的化部分が、AT1抗体もしくはその結合断片、またはAT1と同じもしくは実質的に同様のCD38エピトープに結合する抗体もしくはその結合断片である、請求項1に記載のEDC。

【請求項5】

前記リンカーが、少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載のEDC。

【請求項6】

前記少なくとも1つの窒素原子が、第3級窒素原子である、請求項5に記載のEDC。

【請求項7】

前記リンカーが、少なくとも1つのエチレングリコール部分を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載のEDC。

【請求項8】

前記ポリエチレングリコールが、PEG24またはPEG36である、請求項7に記載のEDC。

【請求項9】

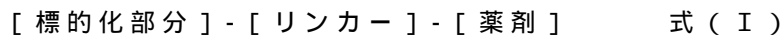
前記薬剤が、カルデノライドまたは強心ステロイドである、請求項1～8のいずれか1項に記載のEDC。

【請求項10】

前記強心ステロイドが、ブファリン、ジギトキシゲニン、シラレニン、または前述のうちのいずれかの誘導体である、請求項9に記載のEDC。

【請求項11】

式(I)の細胞外標的化薬物共役体(EDC)であって、



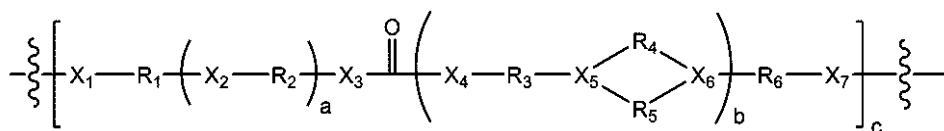
式中、

[標的化部分]が、CD38に結合する抗体であり、

[薬剤]が、強心ステロイドまたはカルデノライドであり、

[リンカー]が、式(II)の式を有し、

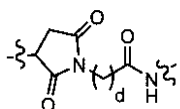
【化34】



式(II)

式中、 $X_1$ が、任意に存在し、存在するとき、

【化35】



であり、 $d$ が、0～6であり、

$X_2$ 、 $X_3$ 、及び $X_4$ が、各々任意に存在し、存在するとき、アルキル、ケトン、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_9-$ から個々に選択され、 $R_8$ 及び $R_9$ が、アルキル(例えば、メチル)、ヘテロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから個々に選択され、

$X_5$ 及び $X_6$ が、 $CR_{10}$ 及びNから各々個々に選択され、 $R_{10}$ が、H、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルであり、

$X_7$ が、任意に存在し、存在するとき、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NH C($

O) -、-NR<sub>11</sub>C(O)-から選択され、R<sub>11</sub>が、H、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルであり、

R<sub>1</sub>が、任意に存在し、存在するとき、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルから選択され、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、及びR<sub>6</sub>の各々が、任意に存在し、存在するとき、各々が、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、及び不飽和アルキルから個々に選択され、

R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>の各々が、任意に存在し、存在するとき、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルから個々に選択されるが、但し、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>のうちの少なくとも1つが存在しなければならないことを条件とし、

aが0～99であり、

bが0～99であり、

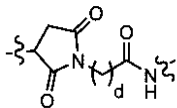
cが0～99である、細胞外標的化薬物共役体(EDC)。

【請求項12】

式中、

X<sub>1</sub>が

【化36】



であり、dが2であり、

X<sub>2</sub>が-O-であり、

X<sub>3</sub>がヌルであり、

X<sub>4</sub>が-NH-であり、

X<sub>5</sub>及びX<sub>6</sub>が、各々Nであり、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>5</sub>が、各々-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、

X<sub>7</sub>が-NHC(O)-であり、

R<sub>3</sub>及びR<sub>6</sub>が、各々-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、

aが24であり、

bが1であり、

cが1である、請求項11に記載のEDC。

【請求項13】

前記標的化部分が、SUN4B7と同じまたは実質的に同じCD38のエピトープに結合する、請求項11または12に記載のEDC。

【請求項14】

前記薬剤がブファリンである、請求項11～13のいずれか1項に記載のEDC。

【請求項15】

治療有効量の請求項1～14のいずれか1項に記載のEDCを含む、疾患を治療するための組成物であって、前記疾患が任意に喘息等の免疫疾患である、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

別の態様において、本開示は、薬学的製剤含む組成物、ならびに疾患の治療において有用である、本明細書に開示されるような式(I)と一致するEDCを含む単位用量形態及び薬物送達系を提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

## (項目 1)

安定したまたは開裂不可能なリンカーによって薬剤に結合される標的化部分を含む、細胞外標的化薬物共役体 (EDC) であって、前記標的化部分が、CD38 に結合し、前記薬剤が、Na, K-ATPase に結合するか、またはその活性を修飾する、細胞外標的化薬物共役体 (EDC)。

## (項目 2)

前記標的化部分が、SUN4B7、HB7、OKT10、IB4、AT1、SAR650984、38SB19、ダラツムマブ、MOR202 抗体、及び任意のそれらの結合断片から成る群から選択される CD38 エピトープに結合する、抗体標的化部分を含む、項目 1 に記載の EDC。

## (項目 3)

前記標的化部分が、SUN4B7 抗体もしくはその結合断片、または SUNB47 と同じもしくは実質的に同様の CD38 エピトープに結合する抗体もしくはその結合断片である、項目 1 に記載の EDC。

## (項目 4)

前記標的化部分が、AT1 抗体もしくはその結合断片、または AT1 と同じもしくは実質的に同様の CD38 エピトープに結合する抗体もしくはその結合断片である、項目 1 に記載の EDC。

## (項目 5)

前記リンカーが、少なくとも 1 つの窒素ヘテロ原子を含む、いずれかの先行項目に記載の EDC。

## (項目 6)

前記少なくとも 1 つの窒素原子が、第 3 級窒素原子である、項目 5 に記載の EDC。

## (項目 7)

前記リンカーが、少なくとも 1 つのエチレングリコール部分を含む、いずれかの先行項目に記載の EDC。

## (項目 8)

前記ポリエチレングリコールが、PEG24 または PEG36 である、項目 7 に記載の EDC。

## (項目 9)

前記薬剤が、カルデノライドまたは強心ステロイドである、いずれかの先行項目に記載の EDC。

## (項目 10)

前記強心ステロイドが、ブファリン、ジギトキシゲニン、シラレニン、または前述のうちのいずれかの誘導体である、項目 9 に記載の EDC。

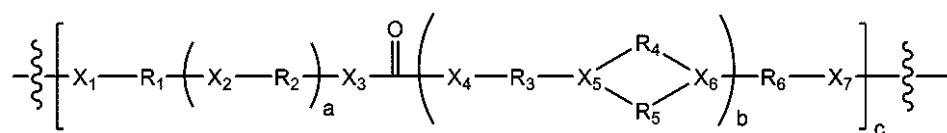
## (項目 11)

式 (I) の細胞外標的化薬物共役体 (EDC) であって、  
[標的化部分] - [リンカー] - [薬剤] 式 (I)

式中、

[標的化部分] が、CD38 に結合する抗体であり、  
[薬剤] が、強心ステロイドまたはカルデノライドであり、  
[リンカー] が、式 (II) の式を有し、

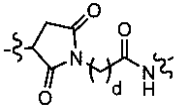
## 【化 34】



式 (II)

式中、X<sub>1</sub> が、任意に存在し、存在するとき、

## 【化 3 5】



であり、 $d$  が、 $0 \sim 6$  であり、

$X_2$ 、 $X_3$ 、及び  $X_4$  が、各々任意に存在し、存在するとき、アルキル、ケトン、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_9-$  から個々に選択され、 $R_8$  及び  $R_9$  が、アルキル（例えば、メチル）、ヘテロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから個々に選択され、

$X_5$  及び  $X_6$  が、 $CR_{10}$  及び  $N$  から各々個々に選択され、 $R_{10}$  が、 $H$ 、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルであり、

$X_7$  が、任意に存在し、存在するとき、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NR_{11}C(O)-$  から選択され、 $R_{11}$  が、 $H$ 、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルであり、

$R_1$  が、任意に存在し、存在するとき、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルから選択され、

$R_2$ 、 $R_3$ 、及び  $R_6$  の各々が、任意に存在し、存在するとき、各々が、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、及び不飽和アルキルから個々に選択され、

$R_4$  及び  $R_5$  の各々が、任意に存在し、存在するとき、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルから個々に選択されるが、但し、 $R_4$  及び  $R_5$  のうちの少なくとも 1 つが存在しなければならないことを条件とし、

$a$  が  $0 \sim 99$  であり、

$b$  が  $0 \sim 99$  であり、

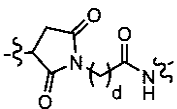
$c$  が  $0 \sim 99$  である、細胞外標的化薬物共役体（EDC）。

（項目 1 2）

式中、

$X_1$  が

## 【化 3 6】



であり、 $d$  が  $2$  であり、

$X_2$  が  $-O-$  であり、

$X_3$  がヌルであり、

$X_4$  が  $-NH-$  であり、

$X_5$  及び  $X_6$  が、各々  $N$  であり、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、及び  $R_5$  が、各々  $-CH_2CH_2-$  であり、

$X_7$  が  $-NHC(O)-$  であり、

$R_3$  及び  $R_6$  が、各々  $-CH_2CH_2CH_2-$  であり、

$a$  が  $24$  であり、

$b$  が  $1$  であり、

$c$  が  $1$  である、項目 1 1 に記載の EDC。

（項目 1 3）

前記標的化部分が、SUN4B7 と同じまたは実質的に同じ CD38 のエピトープに結合する、項目 1 1 または 1 2 に記載の EDC。

（項目 1 4）

前記薬剤がブファリンである、項目 1 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の EDC。

（項目 1 5）

疾患を治療するための方法であって、前記疾患のための治療を必要とする対象に、治療有効量の項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の E D C を投与することを含み、前記疾患が任意に喘息等の免疫疾患である、方法。